

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 11 月 8 日 (08.11.2001)

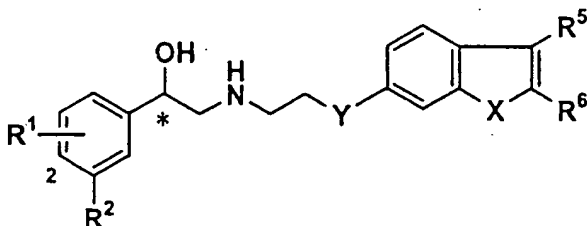
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/83451 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 209/08, 307/79, 333/54, A61K 31/404, 31/343, 31/381, A61P 1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24
- (74) 代理人: 平木祐輔(HIRAKI, Yusuke); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03575
- (22) 国際出願日: 2001 年 4 月 25 日 (25.04.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-130414 2000 年 4 月 28 日 (28.04.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目2番6号 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 生田俊一 (IKUTA, Shunichi) [JP/JP]; 〒416-0945 静岡県富士市宮島637-11 Shizuoka (JP). 三好詩郎 (MIYOSHI, Shiro) [JP/JP]; 〒416-0946 静岡県富士市五ノ宮843-8 Shizuoka (JP). 小川行平 (OGAWA, Kohei) [JP/JP]; 〒411-0802 静岡県三島市東大場2-24-12 Shizuoka (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL BICYCLIC COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 新規2環性化合物



(57) Abstract: Compounds of the general formula (I) or salts thereof (wherein R<sup>1</sup> is hydrogen, hydroxyl, or halogeno; R<sup>2</sup> is NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, or the like; R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are each independently hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, optionally substituted phenyl, or benzyl; X is NH, sulfur, oxygen, or methylene; Y is oxygen, NR<sup>7</sup>, sulfur, methylene, or a bond; and \* represents an asymmetric carbon atom. The compounds are useful as preventive and therapeutic

drugs for diabetes, obesity, hyperlipidemia, digestive diseases, depression, and urinary disturbances.

[続葉有]

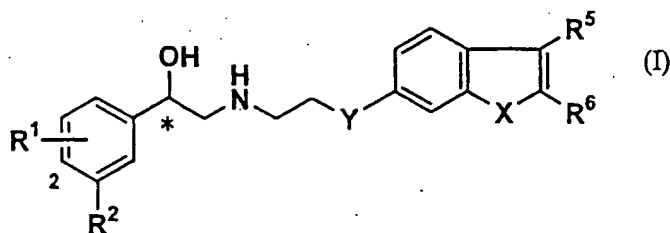
Best Available Copy

WO 01/83451 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基またはハロゲン原子を示し、R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはSO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>等を示し、R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基またはベンジル基を示す。XはNH、硫黄原子、酸素原子またはメチレン基を示し、Yは酸素原子、NR<sup>7</sup>、硫黄原子、メチレン基または結合を示す。\*は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

上記化合物は、糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患、うつ病、排尿障害の予防治療薬として有用である。

## 明細書

## 新規2環性化合物

## 技術分野

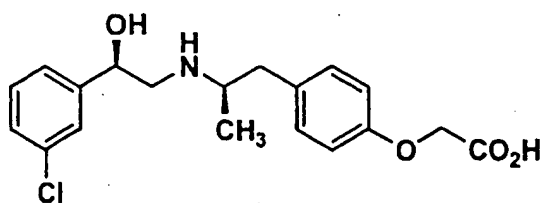
本発明は、糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患、うつ病、排尿障害の予防治療薬として有用な、新規化合物に関するものである。

## 背景技術

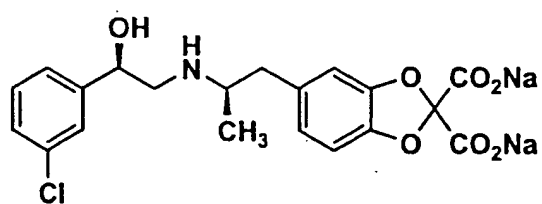
$\beta$  アドレナリンレセプターは、 $\beta$  1、 $\beta$  2、 $\beta$  3に分類され、 $\beta$  1の刺激は、拍動数の増加、 $\beta$  2の刺激は、平滑筋組織の弛緩を誘起し、血圧を低下させ、 $\beta$  3は、脂肪細胞の脂肪分解を促進させ、熱産生を上昇させると考えられている。従って、 $\beta$  3作動薬が、糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療薬として有用であることが示されている (Nature, Vol.309, pp163-165, 1984、Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., Vol.20, pp191-199, 1996、Drug Development Research, Vol.32, pp69-76, 1994、J. Clin. Invest., Vol.101, pp2387-2393, 1998)。また、最近になって、排尿筋において $\beta$  3アドレナリンレセプターが発現し、 $\beta$  3作動薬で排尿筋が弛緩することが示された (J. Urol., Vol.161, pp680-685, 1999、J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol.288, pp1367-1373, 1999)。

$\beta$  3作動活性を有する化合物はいくつか知られているが、医薬品としての有用性を考えた場合は、選択性の高いすなわち $\beta$  1、 $\beta$  2刺激活性の低い化合物が特に求められている。なぜなら先に述べたように $\beta$  1、 $\beta$  2刺激活性を併せ持つ化合物は、心拍数増加や血圧低下などの副作用を引き起こすからである。

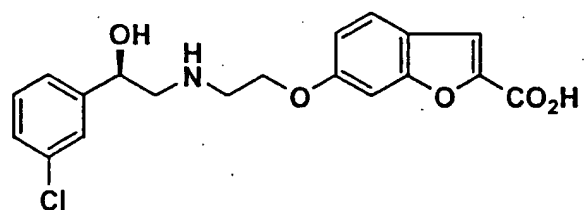
従来 $\beta$  3に関係する化合物として、EP 0 233 855や文献 (ドラッグス オブザ フューチャー (Drugs of the future)、1991年、16巻、797頁) に記載された下記の構造式



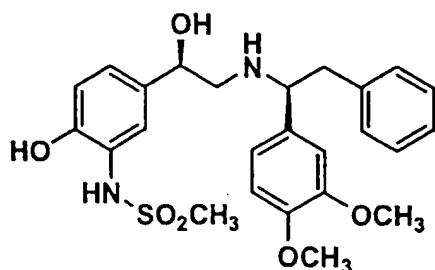
を有する化合物 (BRL 37344)、また EP 0455006 や文献 (ジャーナル  
オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、1992 年、35 巻、3  
081 頁) に記載された下記の構造式



を有する化合物 (CL 316, 243)、または WO 9429290 に記載された下  
記の構造式

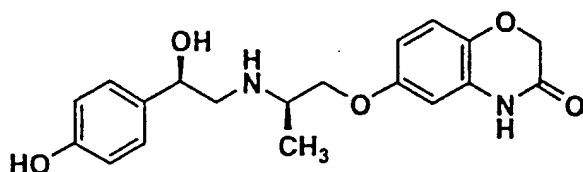


を有する化合物、また EP 0659737 には種々の化合物が記載されているが、た  
とえば、その明細書実施例 1 には下記の構造式



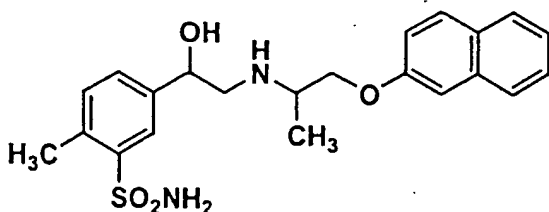
を有する化合物が例示されている。しかしながら、これらは本発明の化合物と明らかに構造を異にするものである。

また、心拍数増加作用、心筋収縮力増強作用および抗肥満作用がある化合物として、EP 1 7 1 7 0 2 に記載の下記の構造式

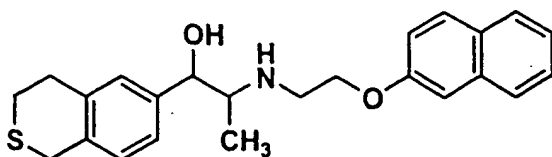


を有する化合物が知られているが、この化合物は心臓へ作用する化合物であり、本発明化合物とは構造が異なり、かつ心臓への作用が強いという点で異なる。

さらに、 $\alpha$ 、 $\beta$  遮断作用、即ち血圧降下作用を有する化合物として、特開昭 5 5 - 5 3 2 6 2 号、特開昭 5 8 - 4 1 8 6 0 号に記載された下記構造式

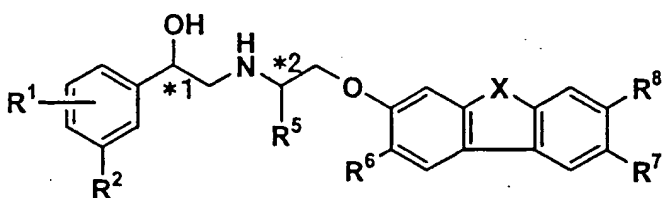


を有する化合物が知られ、また、血管拡張作用を有する化合物として、ドイツ特許 D E 2 6 5 1 5 7 2 に記載された下記構造式



を有する化合物があるが、本発明化合物と構造および用途が相違するものである。

本発明者らは、先に優れた  $\beta$  3 活性を有する化合物を発明し、WO 9 7 2 5 3 1 1 に、例えば下記構造式



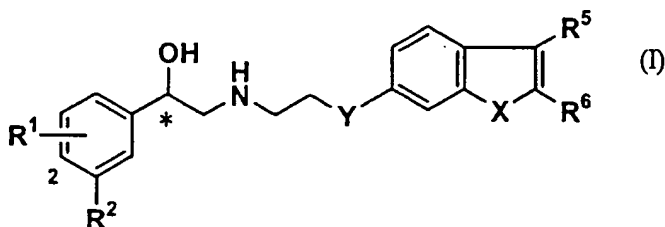
を有する化合物を開示したが、本発明の化合物とは構造を異にする。

#### 発明の開示

糖尿病、肥満症、高脂血症、排尿障害等の治療および予防に用いられる、新規かつ有用な  $\beta$  3 選択的作動薬の発見が切望されてきた。

本発明者らは、かかる課題を解決するため鋭意検討を進めた結果、下記の一般式 (I) で示される新規な化合物が、選択的な  $\beta$  3 作動活性を示すことを発見し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、一般式 (I)



[式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基またはハロゲン原子を示し、 $R^2$ は $\text{NHSO}_2\text{R}^3$ また

は $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ を示す。ただし、 $\text{R}^3$ は炭素数1から6のアルキル基、ベンジル基、フェニル基または $\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ を示し、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は同一であっても異なっているとしてもよく、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を示す。

$\text{R}^5$ と $\text{R}^6$ は同一であっても異なっているとしてもよく、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、置換基を有しているもよいフェニル基または置換基を有しているもよいベンジル基を示す。 $\text{X}$ は $\text{NH}$ 、硫黄原子、酸素原子またはメチレン基を示す。 $\text{Y}$ は酸素原子、 $\text{NR}^7$ 、硫黄原子、メチレン基または結合を示す。 $\text{R}^7$ は水素原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアシル基を意味する。 $*$ は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩に関するものである。

本明細書においては特に断らない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子あるいはヨウ素原子を示す。また、炭素数1から6のアルキル基とは、1から6個の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基を意味し、具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル等を意味する。また、炭素数1から6のアシル基とは、水素原子または1から5個の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基と結合したカルボニル基を意味し、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等を意味する。

$\text{R}^1$ は水素原子、水酸基またはハロゲン原子を示すが、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましい例として挙げられる。ベンゼン環上の $\text{R}^1$ の置換位置は特に限定されないが、アミノエタノール側鎖に対しオルト位またはパラ位である位置が好ましく、このうち置換位置がパラ位（2位）である場合が特に好ましい。

$\text{R}^2$ は $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^3$ または $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ を示し、 $\text{R}^3$ は炭素数1から6のアルキル基、ベンジル基、フェニル基または $\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ を示し、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は同一であっても異なっているとしてもよく、各々独立に、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を示す。このうち、 $\text{R}^2$ の特に好ましい例としては $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ あるいは $\text{NH}\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ が挙げられる。

$\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ の組み合わせにおいて、 $\text{R}^1$ の置換位置がパラ位（2位）で、かつ水素原

子、フッ素原子、塩素原子または臭素原子であり、 $R^2$ が $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^3$ である場合が好ましい。また、 $R^1$ の置換位置がパラ位（2位）で、かつ水酸基であり、 $R^2$ が $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$ である場合も好ましい。

$R^5$ と $R^6$ は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基または置換基を有してもよいベンジル基を示し、このうち $R^5$ がメチルで、 $R^6$ が置換基を有してもよいフェニル基である場合が特に好ましい。

上記したベンゼン環上の置換基とは水酸基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシル基、 $\text{NRR}'$ 、ニトロ基またはシアノ基を示す。 $R$ および $R'$ は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基または $\text{SO}_2\text{R}''$ を示す。 $R''$ は低級アルキル基またはベンジル基を示す。低級とは炭素数1から6の直鎖状または分枝状の置換基を示す。フェニル基上の置換基の数は1から5個で、1から2個が好ましい。

$X$ は $\text{NH}$ 、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、 $X$ は $\text{NH}$ である場合がより好ましい。

$Y$ は酸素原子、 $\text{NR}^7$ 、硫黄原子、メチレン基または結合を示す。また、 $R^7$ は水素原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアシル基を意味する。このうち $Y$ が酸素原子、 $\text{NR}^7$ または硫黄原子である場合が好ましい。さらに、 $Y$ は酸素原子または $\text{NH}$ である場合がより好ましい。

上記の一般式 (I) において\*は不斉炭素であり、 $R$ 配置または $S$ 配置いずれかの鏡像異性体として存在する。光学的に純粋ないずれかの異性体のみならず、任意の比率の2つの異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、不斉炭素\*の好ましい配置は、 $R$ 配置である。

さらに、一般式 (I) で示される本発明の化合物で、具体的な化合物としては、 $N$ -[3-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド、 $N$ -メチル-[5-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド、 $N$ -[5-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキ

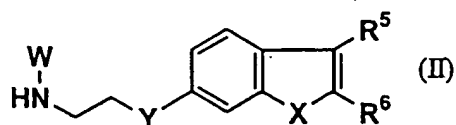


シ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホン  
ンアミド、N- [5- [2- [2- (2, 3-ジメチル-1H-インドール-6-イ  
ルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-フルオロフェニル] メタ  
ンスルホンアミド、N- [3- [2- [2- (3-メチル-2-フェニル-1H-イ  
ンドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メ  
タンスルホンアミド、N-メチル- [5- [2- [2- (3-メチル-2-フェニル  
-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -  
2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド、N- [5- [2- [2- (3-メチル-  
2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキ  
シエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド、N- [5- [2- [2-  
(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ]  
-1-ヒドロキシエチル] -2-フルオロフェニル] メタンスルホンアミド、N- [3  
- [2- [2- (2-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)  
エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド、N-メ  
チル- [5- [2- [2- (2-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イ  
ルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベンゼンス  
ルホンアミド、N- [5- [2- [2- (2-メチル-3-フェニル-1H-インド  
ール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェ  
ニル] メタンスルホンアミド、N- [3- [2- [2- (2, 3-ジメチルベンゾフ  
ラン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタン  
スルホンアミド、N-メチル- [5- [2- [2- (2, 3-ジメチルベンゾフラン  
-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベ  
ンゼンスルホンアミド、N- [5- [2- [2- (2, 3-ジメチルベンゾフラン-  
6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル]  
メタンスルホンアミド、N- [3- [2- [2- (2, 3-ジメチルベンゾチオフェ  
ン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタン  
スルホンアミド、N-メチル- [5- [2- [2- (2, 3-ジメチルベンゾチオフェ  
ン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ]  
ベンゼンスルホンアミド、N- [5- [2- [2- (2, 3-ジメチルベンゾチオフ

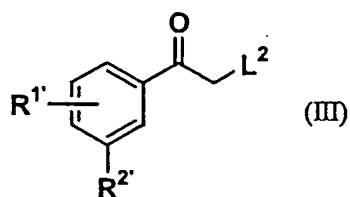
エン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミドのラセミ化合物またはそれらの光学異性体が例示される。

次に、一般式 (I) で示される化合物の製造方法について例示する。

(製法A) WO 97 25 311 および WO 00 58 287 に記載の方法に準じて製造することができる。すなわち、第一工程として、一般式 (II)



[式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ および $Y$ はそれぞれ前記と同じ意味を示し、 $W$ は水素原子またはアミノ基の保護基を示す。] で示される化合物と一般式 (III)



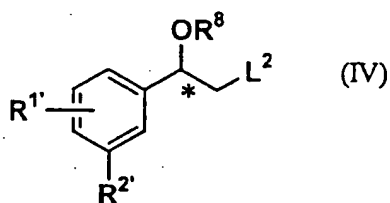
[式中、 $R^{1'}$  は水素原子、 $OR^9$ またはハロゲン原子を示し、 $R^9$ は水酸基の保護基を示す。 $L^2$ は、脱離基を意味する。 $R^{2'}$  は $NW^2SO_2R^3$ または $SO_2NR^4R^{4'}$ を示し、 $W^2$ は水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^{4'}$ は、それぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物とを反応させ、アミノケトン ( $-CO-CH_2-NW-$ ) とする。第二工程として、得られたアミノケトン還元しアミノアルコール ( $-CHOH-CH_2-NW-$ ) とする。最後に、必要に応じベンゼン環上の水酸基の保護基 $R^9$ の脱保護、 $W$ および $W^2$ が水素原子でなくアミノ基の保護基である場合はこれの脱保護を行うことにより、一般式 (I) で示される目的化合物が得られる。 $L^2$ の例としては塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられる。 $W$ および $W^2$ がアミノ基の保護基である場合は通常有機合成に用いられる保護基であれば限定されないが、好ましい例としてはベンジル基、置換基を有するベンジル基などが挙げられる。 $R^{1'}$  が $OR^9$ である場合の水酸基の保護基 $R^9$ についても通

常の有機合成に用いられる物であれば限定されないが、好ましい例としてはベンジル基、置換基を有するベンジル基などが挙げられる。第一工程において使われる一般式 (II) で示される化合物の使用量は、一般式 (III) で示される化合物に対して等モル～5倍モルである。反応により生成する酸を中和するために塩基を添加してもよく、その際用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、あるいは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基などが例として挙げられる。また一般式 (II) で示される化合物は塩の状態であっても用いることができ、その際は先に例示した塩基の添加を必ず行う。反応に用いられる溶媒の例としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、 $-30^{\circ}\text{C}$ から選択した溶媒の沸点の間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、10分～24時間の間で行われる。第一工程で生じたアミノケトン反応混合物から取り出すことなく第二工程である還元反応に用いることができるが、必要に応じ抽出、精製した後に還元反応に供してもよい。使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、ボラン等が例示される。反応に用いられる溶媒の例としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくはエタノール、ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、 $-30^{\circ}\text{C}$ から選択した溶媒の沸点の間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、10分～24時間の間で行われる。最終工程としてアミノ基および水酸基の保護基の除去が必要な場合は、使用している保護基の除去に通常使用される反応条件が用いられるが、ベンジル基、置換基を有するベンジル基が保護基として用いられている場合は、例えばパラジウム活性炭を触媒とした水素添加により除去することができる。一般式 (I) で示される化合物は\*で示した不斉炭素を有するため、上述の方法ではラセミ混合物として得られる。ラセミ混合物を樟脳スルホン酸やマンデル酸などの光学活性な酸との付加塩とした後、分別結晶化することにより二種類の光学活性体に分離

することができる。また、市販の光学活性カラムを用いても分離することができる。

さらに、上記第二工程において、WO 00 5 8 2 8 7に記載の方法に準じて、不斉還元の触媒の存在下、水素供給化合物と共に不斉還元を行うことによっても光学活性体が得られる。

(製法B) WO 9 7 2 5 3 1 1およびWO 0 1 0 4 0 9 2に記載の方法に準じて、一般式 (I) で示される化合物は、以下に示す別の方法でも製造できる。すなわち、第一工程として、一般式 (II) で示される化合物と一般式 (IV)



[式中、 $L^2$ は脱離基を示し、 $R^8$ は水酸基の保護基を示す。 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$  および\*はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物とを反応させアミノエーテル ( $-\text{CHOR}^8-\text{CH}_2-\text{NHW}-$ ) とする。次いで第二工程として、水酸基の保護基  $R^8$  の脱保護、必要に応じ水酸基の保護基  $R^9$  の脱保護、 $W$  および  $W^2$  が水素原子でなくアミノ基の保護基である場合はこれの脱保護を行い、一般式 (I) で示される目的化合物が得られる。 $L^2$  の例としては塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられ、このうちヨウ素原子である場合が特に好ましい。 $W$  および  $W^2$  については前述の製法Aに記載した通りである。 $R^{1'}$  が  $\text{OR}^9$  である場合の水酸基の保護基  $R^9$  についても前述の製法Aに記載した通りである。もう一つの水酸基の保護基  $R^8$  についても通常の有機合成に用いられる保護基であれば限定されないが、好ましい例としてはトリエチルシリル基が挙げられる。一般式 (II) で示される化合物の使用量は、一般式 (IV) で示される化合物に対して等モル～1.5倍モルである。反応により生成する酸を中和するために塩基を添加してもよく、その際用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが例として挙げられる。また一般式 (II) で示される化合物は塩の状態であっても用いることができ、その際は先に例示した塩基の添加を必ず行う。反応に用いられる溶媒の例としては、ジメチルホル

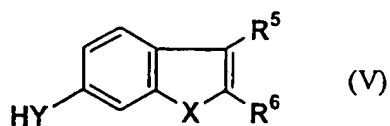
ムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、0℃～90℃の間の温度、好ましくは60℃において、10分～24時間の間で行われる。水酸基の保護基R<sup>8</sup>の除去、および必要に応じその他の保護基の除去が行われるが、その際使用している保護基の除去に通常使用される反応条件が用いることができる。R<sup>8</sup>としてトリエチルシリル基が用いられている場合は、この除去として例えばテトラブチルアンモニウムフロリドを用いることができる。光学活性体の製法としては、製法Aで述べたと同様、光学活性な酸との付加塩としての分別結晶化あるいは市販の光学活性カラムによる分割などが挙げられる。

さらに、例えばWO9725311およびWO0104092に記載されている方法に準じて製造した一般式(IV)で示される化合物の光学活性体を用いることによっても、一般式(I)の光学活性な化合物を製造することができる。

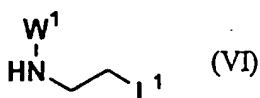
一般式(III)で示される化合物は公知であり、例えばWO9725311あるいは文献(J. Med. Chem., Vol. 10, p462 (1966))に記載の方法により合成できる。また、一般式(IV)で示される化合物は公知であり、例えばWO9725311に記載の方法により合成できる。

一方、一般式(II)で示される化合物は、一般式(I)で示される化合物合成の重要な中間体として特徴的であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が同時に水素原子となる場合を除き、新規である。一般式(II)で示される化合物の製造法を以下に例示する。

(製法a) Yが酸素原子である一般式(V)で示される化合物は以下の方法により製造することができる。すなわち、一般式(V)

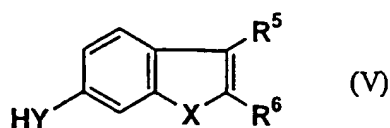


[式中、Yは酸素原子を意味し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびXはそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物と、一般式(VI)

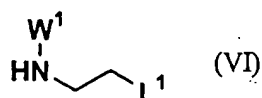


[式中、 $L^1$ は脱離基を示し、 $W^1$ はアミノ基の保護基を示す。]で示される化合物を塩基の存在下で反応させる。次いで第二工程としてアミノ基の保護基 $W^1$ を脱保護する。最後に必要に応じこのアミノ基を別の保護基である $W$ にて保護し直すことにより目的物が得られる。 $W$ が水素原子、すなわちアミノ基がフリーの状態であっても次の反応に供することができる。 $L^1$ の例としては塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられる。アミノ基の保護基 $W^1$ は通常の有機合成に用いられる物であれば限定されないが、好ましい例としてはベンジルオキシカルボニル基、置換基を有するベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。 $W$ の選択については一般式(I)の製法Aで述べた通りである。第一工程で用いられる一般式(VI)で示される化合物の使用量は、一般式(V)で示される化合物に対して等モル～5倍モルである。使用される塩基の例としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミンなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどが挙げられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、反応は、 $0^{\circ}\text{C}$ から選択した溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温～ $90^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、10分～24時間の間で行われる。第二工程におけるアミノ基の保護基 $W^1$ の除去は、使用している保護基の除去に通常使用される反応条件が用いられるが、ベンジルオキシカルボニル基、置換基を有するベンジルオキシカルボニル基が保護基として用いられている場合は、例えばパラジウム活性炭を触媒とした水素添加により除去することができ、*t*-ブトキシカルボニル基が用いられている場合は、トリフルオロ酢酸や塩酸等の酸が用いられる。

(製法b)  $Y$ が硫黄原子である一般式(II)で示される化合物は以下の方法により製造することができる。すなわち、一般式(V)

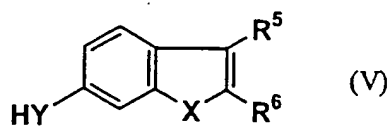


〔式中、Yは硫黄原子を意味し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびXはそれぞれ前記と同じ意味を有する。〕で示される化合物と、一般式 (VI)

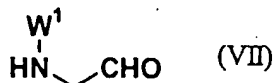


〔式中、W<sup>1</sup>は水素原子を示し、L<sup>1</sup>は塩素原子または臭素原子を意味する。〕で示される化合物の塩酸塩または臭化水素酸塩を反応させることにより、目的化合物が得られる。一般式 (VI) で示される化合物の使用量は、一般式 (V) で示される化合物に対して等モル～1.5倍モルである。反応は通常塩基の存在下で行われ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、あるいは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基などが例として挙げられる。反応に用いられる溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、酢酸、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが単独であるいは複数溶媒の混合状態で用いられ、好ましくはテトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒が用いられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、反応は、-30℃から選択した溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0℃～30℃の間の温度で、10分～24時間の間で行われる。

(製法c) YがNR<sup>7</sup>である一般式 (II) で示される化合物は以下の方法により製造することができる。すなわち、第一工程として、一般式 (V)



[式中、YはNR<sup>7</sup>を意味し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびXはそれぞれ前記と同じ意味を有する。] で示される化合物と、一般式 (VII)



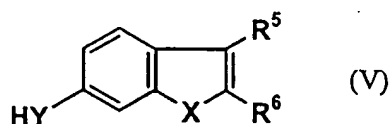
[式中、W<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を示す。] で示される化合物を還元剤の存在下で反応させる。次いで第二工程としてアミノ基の保護基W<sup>1</sup>を脱保護する。最後に必要に応じこのアミノ基を別の保護基であるWにて保護し直すことにより目的物が得られる。Wが水素原子、すなわちアミノ基がフリーの状態であっても次の反応に供することができる。アミノ基の保護基W<sup>1</sup>は通常有機合成に用いられる物であれば限定されないが、好ましい例としてはベンジルオキシカルボニル基、置換基を有するベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。Wの選択については一般式 (I) の製法Aで述べた通りである。第一工程で用いられる一般式 (VII) で示される化合物の使用量は、一般式 (V) で示される化合物に対して等モル～1.5倍モルである。使用される還元剤の例としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素リチウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒の例としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、酢酸、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素、テトラヒドロフランなどが挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、反応は、-30℃から選択した溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0℃～30℃の間の温度で、10分～24時間の間で行われる。第二工程におけるアミノ基の保護基W<sup>1</sup>の除去は、使用している保護基の除去に通常使用される反応条件が用いられるが、ベンジルオキシカルボニル基、置換基を有するベンジルオキシカルボニル基が保護基として用いられている場合は、例えばパラジウム活性炭を触媒とした水素添加により除去することができ、t-ブトキシカルボニル基が用いられている場合は、トリフルオロ酢酸や塩酸等の酸が用いられる。

Yがメチレン基または結合である一般式 (II) で示される化合物の製造は、文献 (T



roxlerら、*Helv. Chim. Acta.*, Vol. 51, p1616, 1968) に記載されている公知の方法あるいは、それらに準じた方法を用いて製造することができる。さらにこの他のYがメチレン基または結合である場合の、一般式 (II) で示される化合物の製造については、それ自体公知であるところの、各種インドール誘導体合成法、ベンゾフラン誘導体合成法、ベンゾチオフェン合成法、インデン合成法に準じた方法で合成することもできる。

一般式 (V)



[式中、YはNR<sup>7</sup>を意味し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびXはそれぞれ前記と同じ意味を有する。] で示される化合物は、以下に記す公知の方法あるいはそれらに準じて製造することができる。

すなわち、X=NH、Y=O、R<sup>5</sup>=H、R<sup>6</sup>=Hである化合物は文献 (Sheppardら、*J. Med. Chem.*, Vol. 37, p2011, 1994) に記載の方法により合成できる。以下、同様に、X=NH、Y=O、R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>、R<sup>6</sup>=Hである化合物は文献 (Itoら、*J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 117, p1485, 1995) に記載の方法、X=NH、Y=O、R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>、R<sup>6</sup>=CH<sub>3</sub>である化合物は文献 (Ockendenら、*J. Chem. Soc.*, p3175, 1957) に記載の方法、X=NH、Y=O、R<sup>5</sup>=H、R<sup>6</sup>=CH<sub>3</sub>およびX=O、R<sup>5</sup>=H、R<sup>6</sup>=CH<sub>3</sub>である化合物は文献 (Baxterら、*Aust. J. Chem.*, Vol. 27, p2605, 1974) に記載の方法、X=NH、Y=O、R<sup>5</sup>=H、R<sup>6</sup>=フェニルである化合物はドイツ国特許 DE2612057に記載の方法、X=NH、Y=O、R<sup>5</sup>=フェニル、R<sup>6</sup>=Hである化合物は文献 (Mortonら、*J. Biol. Chem.*, Vol. 179, p259, 1949) に記載の方法、X=NH、Y=O、R<sup>5</sup>=フェニル、R<sup>6</sup>=フェニルである化合物は文献 (Teuberら、*Chem. Ber.*, Vol. 91, p2089, 1958) に記載の方法、X=O、Y=O、R<sup>5</sup>=H、R<sup>6</sup>=Hである化合物は文献 (Fosterら、*J. Chem. Soc.*, p2254, 1948) に記載の方法、X=O、Y=O、R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>、R<sup>6</sup>=Hである化合物は文献 (Henningsら、*Tetrahed*

ron Lett., Vol. 38, p6379, 1997) に記載の方法、 $X=O$ ,  $Y=O$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=CH_3$ である化合物は文献 (Bisagniら、Bull. Soc. Chim. Fr., p925, 1962) に記載の方法、 $X=O$ ,  $Y=O$ ,  $R^5=H$ ,  $R^6$ =イソプロピルである化合物は文献 (Kawaseら、Bull. Chem. Soc. Japan, Vol. 35, p1624, 1962) に記載の方法、 $X=O$ ,  $Y=O$ ,  $R^5=H$ ,  $R^6$ =フェニルである化合物は文献 (Deschampsら、Tetrahedron Lett., p1109, 1979) に記載の方法、 $X=O$ ,  $Y=O$ ,  $R^5$ =フェニル,  $R^6=H$ ,  $X=O$ ,  $Y=O$ ,  $R^5$ =フェニル,  $R^6=CH_3$ ,  $X=S$ ,  $Y=O$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=H$ および $X=S$ ,  $Y=O$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=CH_3$ である化合物は文献 (Royerら、Bull. Soc. Chim. Fr., p942, 1961) に記載の方法、 $X=O$ ,  $Y=O$ ,  $R^5$ =フェニル,  $R^6$ =フェニルである化合物は文献 (Hishmatら、Indian J. Chem., Vol. 13, p479, 1975) に記載の方法、 $X=S$ ,  $Y=O$ ,  $R^5=H$ ,  $R^6=H$ である化合物は文献 (Peroldら、Chem. Ber., Vol. 92, p293, 1959) に記載の方法、 $X=S$ ,  $Y=O$ ,  $R^5=H$ ,  $R^6$ =フェニルである化合物は文献 (Friesら、Justus Liebigs Ann. Chem., Vol. 1527, p83, 1937) に記載の方法、 $X=S$ ,  $Y=O$ ,  $R^5$ =フェニル,  $R^6$ =フェニルである化合物は文献 (Marcuzziら、Synthesis, p451, 1976)、 $X=CH_2$ ,  $Y=O$ ,  $R^5=C_2H_5$ ,  $R^6$ =フェニルである化合物は文献 (Ansteadら、J. Org. Chem., Vol. 154, p1485, 1989) に記載の方法、 $X=CH_2$ ,  $Y=O$ ,  $R^5$ =フェニル,  $R^6$ =フェニルである化合物は文献 (Ansteadら、J. Med. Chem., Vol. 31, p1316, 1988) に記載の方法、 $X=NH$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5=H$ ,  $R^6=H$ である化合物は文献 (Yeeら、J. Med. Chem., Vol. 33, p2437, 1990) に記載の方法、 $X=NH$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=CH_3$ である化合物は文献 (Brownら、J. Am. Chem. Soc., Vol. 74, p3934, 1952) に記載の方法、 $X=NH$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5$ =フェニル,  $R^6=CH_3$ である化合物は文献 (Borsheら、Chem. Ber., Vol. 42, p611, 1909) に記載の方法、 $X=NH$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5$ =フェニル,  $R^6$ =フェニルである化合物は文献 (Kinsleyら、J. Chem. Soc., p1, 1958) に記載の方法、 $X=O$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5=H$ ,  $R^6=H$ である化合物は文献 (Gansserら、Helv. Chim. Acta., Vol. 37, p437, 1954) に記載の方法、 $X=O$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=CH_3$ である化合物は文献 (Kawaseら、Bull. Chem. Soc. Japan, Vol. 44, p749, 1971) に記載の方法、 $X=O$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5=H$ ,  $R^6$ =フェニルである化合物は文献 (Angeloniら、Ann. Chim., Vol. 55, p1028,

1965) に記載の方法、 $X=S$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5=H$ ,  $R^6=H$ である化合物は文献 (Hanschら、J. Org. Chem., Vol. 21, p265, 1956) に記載の方法、 $X=CH_2$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5=H$ ,  $R^6=H$ である化合物は文献 (Millerら、J. Org. Chem., Vol. 45, p5312, 1980) に記載の方法、 $X=CH_2$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=CH_3$ である化合物は文献 (Millerら、Chem. Ber., Vol. 23, p1885, 1890) に記載の方法、 $X=CH_2$ ,  $Y=NH$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=(4-OCH_3)$  フェニルである化合物は文献 (Allenら、J. Chem. Soc., p1045, 1960) に記載の方法、 $X=NH$ ,  $Y=O$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=(4-OCH_3)$  フェニルおよび  $X=NH$ ,  $Y=O$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=(3-OCH_3)$  フェニルである化合物は文献 (Angererら、J. Med. Chem., p1439, 1984) に記載の方法により合成できる。

このようにして得られる本発明化合物およびそれぞれの原料化合物、中間体は抽出、晶出、蒸留、クロマトグラフィーおよび再結晶などの常法に従って単離精製することができる。

本発明における一般式 (I) の化合物の塩には、公知の塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩や、あるいは樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩が含まれるが、医薬的に許容される塩が特に好ましい。

一般式 (I) の化合物からその塩となす場合には、一般式 (I) の化合物をメタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸二水素、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸などの医薬的に許容される鉱酸または有機酸を挙げることができる。

本発明における化合物およびその薬学的に許容される塩は、毒性が認められず医薬として有用であって、例えば、 $\beta 3$  受容体作動活性を有することから、 $\beta 3$  受容体関連疾患の治療および予防に用いられる医薬として利用できる。 $\beta 3$  受容体関連疾患は、本受容体により媒介される作動活性により改善され得る疾患の総称であり、例えば、糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患 (好ましくは消化器系の異常運動または潰瘍)、

鬱病、排尿障害が挙げられる。

本発明における化合物およびその薬学的に許容される塩は合成的手法により得られたものであっても、生体内で代謝を受けた結果生成した場合でも同様に  $\beta$  3 受容体作動活性を有する。従って、生体内での代謝の結果、本発明の化合物が生成するような化合物を医薬として用いることも有用である。

本発明の医薬を製造するに当たっては、有効量の一般式 (I) で示される化合物またはその塩に、必要により薬学的に許容される担体を添加して、医薬組成物となすことが好ましい。薬学的に許容される担体としては、賦形剤、カルボキシメチルセルロースなどの結合剤、崩壊剤、滑沢剤、添加剤などが例示される。

本発明化合物をヒトに投与する際は、錠剤、粉末、顆粒、カプセル、糖衣錠、液剤、シロップ剤等の形で経口投与することができる。その他に注射剤等の非経口投与も可能である。その投与量は、患者の年齢、体重、症状の度合いによっても変わるが、一般には成人 1 日あたり、0.01~2000mg を 1 回または数回に分けて投与される。投与期間は、数週間~数ヶ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により、1 日投与量、投与期間ともに増減することができる。

本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願 2000 年 130414 号の明細書および/または図面に記載される内容を包含する。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例、参考例および試験例により本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

以下の実施例において、種々の分析は下記のようにして行った。

(1) 高速原子衝撃質量スペクトル (FAB-MS)

日本国日本電子株式会社製 JMS-AX500 型質量分析装置または同社製 JMS-SX102 型質量分析装置を用いて測定した。マトリックスは m-ニトロベンジルアルコールを使用した。

(2) 液体クロマトグラフ質量分析スペクトル (LC-MS)

質量分析装置として、イギリス国 Micromass 社製 Platform-LC 型質量分析装置 (イオ

ン化はエレクトロスプレー (ESI) 法を使用) を用いた。液体クロマト装置はフランス国GILSON社製の装置を使用した。分離カラムは、日本国関東化学株式会社製Mightysil RP-18 GP 50-4.6 (製品番号25468-96) を用いた。溶出条件を以下に記す。

流速; 2 ml / 分

溶媒; A液=水、0.1%(v/v)酢酸含有

B液=アセトニトリル、0.1%(v/v)酢酸含有

0分から5分までB液を5~100%(v/v)直線グラジエント

溶出時間を分で示した。

### (3) プロトン核磁気共鳴 ( $^1\text{H}$ -NMR) スペクトル

米国Varian社製Gemini-300型核磁気共鳴装置を用いて測定した。内部標準はテトラメチルシランを用いた。ケミカルシフトは $\delta$ 値(ppm)で示した。なお、分裂パターンは以下の例のように略表記した。s:一重線、d:二重線、t:三重線、quartet:四重線、quintet:五重線、m:多重線、dd:二重二重線、dt:二重三重線、brs:広幅一重線。

### (4) 薄層クロマトグラフィー (TLC)

ドイツ国Merck社製TLCプレート(シリカゲル60 F<sub>254</sub>、製品番号1,05715)を用いた。展開後のTLCプレートを波長254nmの紫外線を照射することにより化合物の検出を行った。

### (5) 分取液体クロマトグラフィー

シリカゲルカラムカラムによる精製は、ドイツ国Merck社製シリカゲル60を用い、混合溶媒(n-ヘキサン/酢酸エチルあるいはクロロホルム/メタノール)で目的物を溶出した。

逆相カラムによる精製は、日本国YMC社製カラム(YMC CombiPrep ODS-A CCAASO 5-0520WT)を用い、水-アセトニトリル(0.1%(v/v)酢酸含有)グラジエント溶出により目的物を溶出した。以下に詳細な溶出条件を示す。

流速; 20 ml / 分

溶媒; A液=水、0.1%(v/v)トリフルオロ酢酸含有

B液=アセトニトリル、0.1%(v/v)トリフルオロ酢酸含有

0分から1分までB液を5%(v/v)に保持

1分から11分までB液を5～50%直線グラジエント

11分から16分までB液を50～100%直線グラジエント

以下の実施例において、次のような略語を用いる。

DMSO ; ジメチルスルホキシド

THF ; テトラヒドロフラン

DMF ; ジメチルホルムアミド

実施例または参考例中で合成法および引用文献を記述しない中間体については、以下に合成法の記載されている文献とともに列挙する。

N- (3-ブロモアセチルフェニル) メタンスルホンアミド (Larsenら、J. Med. Chem., Vol. 9, pp88-97, 1966)

2-ベンジルオキシ-5-ブロモアセチル-N-メチルベンゼンスルホンアミド  
(日本国公開特許公報、特開平9-249623)

N- (5-ブロモアセチル-2-クロロフェニル) メタンスルホンアミド (日本国公開特許、特開平9-249623)

N- (3-ブロモアセチル-4-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド (WO 91/12236)

#### 〔実施例1〕

2- (2, 3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルカルバミン酸ベンジルエステルの合成

2, 3-ジメチル-6-メトキシ-1H-インドール (Ockendenらの方法により合成。J. Chem. Soc., pp3175-3180, 1957) (2.0 g) をピリジン塩酸塩 (7.91 g、関東化学社製) と混合し、200℃で15分間攪拌した。冷却後水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム (10 g) で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗精製物として灰色結晶状の2, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール (1.86 g) を得た。

上記化合物 (200 mg)、特開平9-249623に記載の方法に従って合成した2-ブロモエチルカルバミン酸ベンジルエステル (480 mg) および炭酸カリウム (343 mg) をDMF (2 ml) に懸濁し、80℃で3時間攪拌した。反応液を

冷却後、水 (50 ml) にあけ、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム (5 g) で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=99：1) にて精製し、無色結晶状の標記化合物 (214 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 10.42 (1H, s), 7.49 (1H, t,  $J=5.3$ ), 7.36~7.28 (5H, m), 7.20 (1H, d,  $J=8.4$ ), 6.74 (1H, d,  $J=1.8$ ), 6.58 (1H, dd,  $J=2.1, 8.7$ ), 5.04 (2H, s), 3.95 (2H, t,  $J=5.7$ ), 3.38 (2H, quartet,  $J=5.7$ ), 2.25 (3H, s), 2.10 (3H, d,  $J=0.6$ )

TLC (クロロホルム：メタノール=99：1)  $R_f=0.34$

LC-MS : 溶出時間4.6分、 $m/z=337$  (M-H)<sup>-</sup>

#### [実施例2]

2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミンの合成

実施例1で取得した化合物 (202 mg) をエタノール (5 ml) に溶かし、10%パラジウム活性炭 (50 mg) を加え、大気圧の水素ガス存在下、室温で一晩攪拌した。パラジウム活性炭を濾別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して、無色結晶状の標記化合物 (95 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 10.55 (1H, s), 8.26 (3H, bs), 7.24 (1H, d,  $J=8.4$ ), 6.81 (1H, d,  $J=2.4$ ), 6.65 (1H, dd,  $J=2.1, 8.7$ ), 4.15 (2H, t,  $J=5.1$ ), 3.19 (2H, quartet,  $J=5.1$ ), 2.26 (3H, s), 2.11 (3H, s)

LC-MS : 溶出時間1.8分、 $m/z=205$  (MH)<sup>+</sup>

#### [参考例1]

N-(3-アセチル-4-クロロフェニル)メタンсульホンアミドの合成

1-(5-アミノ-2-クロロフェニル)エタノン (Radziejewskiらの方法により

合成。Heterocycles, Vol. 26, pp1227-1238, 1987) (411 mg) をトルエン (5 ml) に溶かし、ピリジン (235  $\mu$ l) および塩化メタンスルホニル (225  $\mu$ l) を加え、室温にて50分間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml) で抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム (5 g) で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、無色結晶状の標記化合物 (595 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.43~7.33 (3H, m), 7.10 (1H, bs), 3.05 (3H, s), 2.67 (3H, s)

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) Rf=0.31

LC-MS: 溶出時間3.1分、 $m/z$  = 246 (M-H)<sup>-</sup>

#### [参考例2]

N-(3-プロモアセチル-4-クロロフェニル) メタンスルホンアミドの合成

参考例1で取得した化合物 (300 mg) をジオキサン (5 ml) に溶かし、氷冷下臭素 (77  $\mu$ l) を滴下した。室温にて1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を水-エタノール混液 (1:1) にて洗浄した。減圧下乾燥し無色結晶状の標記化合物 (312 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.46~7.36 (3H, m), 6.90 (1H, bs), 4.52 (2H, s), 3.07 (3H, s)

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) Rf=0.31

LC-MS: 溶出時間3.5分、 $m/z$  = 324 (M-H)<sup>-</sup>

#### [参考例3]

N-(3-アセチル-5-アミノフェニル) メタンスルホンアミドの合成

3-アミノ-5-ニトロベンゾフェノン (Berendらの方法により合成。J. Prakt. Chem., Vol. 69, p471, 1904) (4 g) をピリジン (40 ml) に溶解し50℃に保った。塩化メタンスルホニル (1.9 ml) を加え2時間攪拌し、さらに塩化メタンスルホニル (1.7 ml) を加え50℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水 (200 ml) に注いだ。析出した沈殿を濾取し、減圧下乾燥しN-(3-アセチ



ルー5-ニトロフェニル)メタンスルホンアミドの粗精製物(5.4g)を得た。この全量をエタノール(40ml)に溶解し、亜鉛末(20g)を加えた。さらに濃塩酸(2ml)を加えたのち、4時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液に酢酸エチル(100ml)を加え、水(100ml)で3回洗浄をした。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5)にて精製し、標記化合物(3.9g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 8.27 (1H, brs), 6.96 (1H, m), 6.93 (1H, m), 6.71 (1H, m)

TLC (クロロホルム:メタノール=10:1)  $R_f$ =0.55

FAB-MS、 $m/z$ =229 (M+H) $^+$

#### [参考例4]

N-(3-アセチル-5-クロロフェニル)メタンスルホンアミドの合成

濃硫酸(3.5ml)に亜硝酸ナトリウム(0.34g)を3回に分けて加えた。添加が終了した溶液を70℃で10分間攪拌し亜硝酸ナトリウムを完全に溶解した。室温に戻した後、参考例3で取得した化合物(1g)を酢酸(8ml)に懸濁した溶液を、氷冷下でゆっくり加えた。30分間室温で放置した後、40℃で30分間攪拌し、暗紅色のジアゾニウム塩溶液とした。塩化第一銅(0.95g)を濃塩酸(10ml)に溶解した溶液に、室温下で、ジアゾニウム塩溶液をゆっくり加えた。発泡が終わった後、80℃で30分間攪拌した。室温に戻した後に水(60ml)を加え、酢酸エチル(100ml)にて抽出した。酢酸エチル層を水(100ml)で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=98:2)にて精製し、淡褐色粉末状の標記化合物(350mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.72 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.55 (1H, m), 3.13 (3H, s), 2.61 (3H, s)

TLC (クロロホルム:メタノール=10:1)  $R_f$ =0.60

FAB-MS、 $m/z$ =249 (M+H) $^+$

## [参考例5]

## N-(3-アセチル-5-ブロモフェニル)メタンサルホンアミドの合成

参考例3で取得した化合物(1g)を原料として用い、参考例4と同様の操作で調製した。ただし、操作中塩化第一銅の代わりに臭化第一銅(1.5g)を、濃塩酸の代わりに臭化水素酸を使用した。後処理も同様にして無色結晶状の標記化合物(350mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 10.21 (1H, br), 7.83 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.60 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.57 (3H, s)

TLC (クロロホルム:メタノール=10:1)  $R_f=0.86$

FAB-MS、 $m/z=293$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

## [参考例6]

## N-(3-ブロモアセチル-5-クロロフェニル)メタンサルホンアミドの合成

参考例4で取得した化合物(500mg)をジオキサン(10ml)に溶解し、50℃に保った。臭素(0.11ml)を加え、30分間攪拌した後に水(50ml)と酢酸エチル(50ml)を加え抽出した。酢酸エチル層を水(50ml)で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)により精製し、無色結晶状の標記化合物(600mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 10.29 (1H, br), 7.80 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.50 (1H, m), 4.92 (2H, s), 3.80 (3H, s)

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)  $R_f=0.85$

FAB-MS、 $m/z=328$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

## [参考例7]

## N-(3-ブロモアセチル-5-ブロモフェニル)メタンサルホンアミドの合成

参考例5で取得した化合物(650mg)を出発原料として用い、参考例6と同様の操作で調製し、淡褐色粉末状の標記化合物(510mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 10.26 (1H, br), 7.91 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.63 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.09 (3H, s)

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)  $R_f$  = 0.75

[実施例3]

N-[3-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

N-(3-ブromoアセチルフェニル)メタンスルホンアミド(15mg)、実施例2で取得した化合物(31mg)およびトリエチルアミン(7 $\mu$ l)をDMF(1ml)に加え、室温で1時間攪拌した。次いで水素化ホウ素ナトリウム(9.5mg)のエタノール(1ml)溶液を加え、室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を希アンモニア水(2.5%(w/v), 1ml)で2回洗浄し、減圧下乾固した。逆相カラムにより精製し、無色結晶状の標記化合物(4.3mg)を得た。

LC-MS: 溶出時間2.27分、 $m/z$  = 418 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

実施例3と同様な方法を用い、表1記載の化合物(実施例4~8)を合成した。

(以下余白)

表 1

実施例 番号	原料化合物 (使用量mg)	原料化合物 (使用量mg)	トリエチル アミン使用 量 ( $\mu$ l)	生成物 (収量mg)	LC-MS (m/e)	LC-MS 保持時間 (分)
4	N-(5-プロモア セチル-2-クロロ フェニル)メタン スルホンアミド(16m g)	2-(2,3-ジメチ ル-1H-イン ドール-6-イル オキシ)エチルアミ ン(31mg)	7 $\mu$ l	N-[5-[2-[2-(2,3-ジメチ ル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル]メタンスルホンア ミドトリフルオロ酢酸塩(7.1mg)	452 (M+H) +	2.36
5	N-(3-プロモア セチル-4-フル オロフェニル)メタン スルホンアミド(16 mg)	2-(2,3-ジメチ ル-1H-イン ドール-6-イル オキシ)エチルアミ ン(31mg)	7 $\mu$ l	N-[3-[2-[2-(2,3-ジメチ ル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] -4-フルオロフェニル]メタンスルホン アミドトリフルオロ酢酸塩(5.9mg)	436 (M+H) +	2.33
6	N-(3-プロモア セチル-4-クロロ フェニル)メタン スルホンアミド(16m g)	2-(2,3-ジメチ ル-1H-イン ドール-6-イル オキシ)エチルアミ ン(31mg)	7 $\mu$ l	N-[3-[2-[2-(2,3-ジメチ ル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] -4-クロロフェニル]メタンスルホンア ミドトリフルオロ酢酸塩(10.3mg)	452 (M+H) +	2.43
7	N-(5-プロモア セチル-3-クロロ フェニル)メタン スルホンアミド(16m g)	2-(2,3-ジメチ ル-1H-イン ドール-6-イル オキシ)エチルアミ ン(31mg)	7 $\mu$ l	N-[5-[2-[2-(2,3-ジメチ ル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] -3-クロロフェニル]メタンスルホンア ミドトリフルオロ酢酸塩(6.1mg)	452 (M+H) +	2.48
8	N-(3-プロモア セチル-5-フル オロフェニル)メタン スルホンアミド(19m g)	2-(2,3-ジメチ ル-1H-イン ドール-6-イル オキシ)エチルアミ ン(31mg)	7 $\mu$ l	N-[5-[2-[2-(2,3-ジメチ ル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] -3-プロモフェニル]メタンスルホンア ミドトリフルオロ酢酸塩(6.1mg)	496 (M+H) +	2.52

## 〔実施例 9〕

N-メチル-〔5-〔2-〔2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-2-ヒドロキシ〕ベンゼンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

N-メチル-(2-ベンジルオキシ-5-ブロモアセチル)ベンゼンスルホンアミド(20mg)、実施例2で取得した化合物(31mg)およびトリエチルアミン(7 $\mu$ l)をDMF(1ml)に加え、室温で1時間攪拌した。次いで水素化ホウ素ナトリウム(9.5mg)のエタノール(1ml)溶液を加え、室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を希アンモニア水(2.5%(w/v), 1ml)で2回洗浄し、減圧下乾固した。逆相カラムにより精製し、N-メチル-〔5-〔2-〔2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-2-ベンジルオキシ〕ベンゼンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩(16.5mg)を得た。この化合物をDMF(0.4ml)に溶かし、10%パラジウム活性炭(10mg)を加え、大気圧の水素ガス存在下で3時間攪拌した。パラジウム活性炭を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、無色シラップ状の標記化合物(15.3mg)を得た。

LC-MS: 溶出時間2.20分、 $m/z = 434$  (M+H)<sup>+</sup>

## 〔実施例 10〕

(R)-N-〔5-〔2-〔2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-2-クロロフェニル〕メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

(工程A): (R)-N-〔5-〔2-〔2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ〕-1-トリエチルシリルオキシエチル〕-2-クロロフェニル〕メタンスルホンアミドの合成

実施例2で合成した化合物(471mg)をアセトニトリル(16ml)に溶かし、これにWO 97 25311に記載の方法に従って合成した(R)-N-〔5-〔2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル〕-2-クロロフェニル〕メタンスルホンアミド(960mg)及び炭酸カリウム(540mg)を加え、20時間加熱

還流した。反応液を濾過し濾液を減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／1～75／1）で精製し標記化合物（690mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.51～0.60 (6H, m), 0.89 (9H, t,  $J=7.7$ ), 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.74～3.01 (4H, m), 2.94 (3H, s), 3.48 (1H, s), 4.07 (2H, t,  $J=5.1$ ), 4.83 (1H, dd,  $J=4.4, 7.1$ ), 6.67 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.77 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.12～7.17 (2H, m), 7.30 (1H, d,  $J=8.6$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.3$ ), 7.64～7.66 (2H, m)

FAB-MS,  $m/z=566$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

(工程B) : (R) -N-[5-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程Aで取得した化合物（640mg）をTHF（36ml）に溶かし、これにテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドの1mol/THF溶液（7.5ml）及び酢酸（0.43ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で3回、飽和食塩水で3回洗浄した。有機層を乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残渣をエタノールに溶かしこれに0.5Nエタノール性塩酸を加え攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にクロロホルムを加えた。生成した沈殿を濾過後乾燥して標記化合物（381mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.15 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.16～3.55 (4H, m), 4.30 (2H, t,  $J=6.1$ ), 5.04 (1H, dd,  $J=2.9, 10.3$ ), 6.72 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.87 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.26 (1H, d,  $J=8.6$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=2.2, 8.2$ ), 7.51 (1H, d,  $J=8.3$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.2$ )

FAB-MS,  $m/z=452$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## [実施例 11]

(R)-N-[3-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

(工程A) : (R)-N-[3-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-トリエチルシリルオキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミドの合成

実施例 10 工程 A に記載の方法に従い合成した化合物 (233 mg) をエタノール (16 ml) に溶かし、これに 10% パラジウムカーボン粉末 (22 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 20 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下溶媒を留去することで標記化合物 (220 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.50~0.59 (6H, m), 0.88 (9H, t,  $J=7.7$ ), 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.77~3.03 (4H, m), 2.94 (3H, s), 4.08 (2H, t,  $J=5.1$ ), 4.85 (1H, dd,  $J=4.4, 7.2$ ), 6.70 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5$ ), 6.74 (1H, d,  $J=2.0$ ), 7.15~7.33 (5H, m), 7.69 (1H, br)

FAB-MS、 $m/z=532$  ( $M+H$ ) $^+$

(工程B) : (R)-N-[3-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程 A で取得した化合物 (220 mg) を実施例 10 工程 B と同様に反応を行い標記化合物 (88.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.15 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.19~3.53 (4H, m), 4.30 (2H, t,  $J=6.1$ ), 4.99~5.05 (1H, m), 6.71 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.86 (1H, d,  $J=1.8$ ), 7.18~7.40 (5H, m)

FAB-MS、 $m/z=418$  ( $M+H$ ) $^+$

## 〔実施例12〕

N-メチル- (R) - [5 - [2 - [2 - (2, 3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

(工程A) : N-メチル- (R) - [5 - [2 - [2 - (2, 3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-トリエチルシリルオキシエチル] - 2-ベンジルオキシ] ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例2で合成した化合物 (306 mg) をアセトニトリル (10.4 ml) に溶かし、これにWO 97 25311に記載の方法に従って合成したN-メチル- (R) - [5 - [2 - ヨード-1 - (トリエチルシリルオキシ) エチル] - 2-ベンジルオキシ] ベンゼンスルホンアミド (715 mg) 及び炭酸カリウム (351 mg) を加え、22時間加熱還流した。反応液を濾過し濾液を減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1~75/1) で精製し標記化合物 (237 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.49~0.58 (6H, m), 0.87 (9H, t,  $J=7.5$ ), 2.18 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.50 (3H, d,  $J=5.5$ ), 2.75~3.00 (4H, m), 4.06 (2H, t,  $J=5.1$ ), 4.67 (1H, d,  $J=5.3$ ), 4.80~4.86 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.70~6.73 (2H, m), 7.04~7.12 (1H, m), 7.25~7.55 (7H, m), 7.77 (1H, br), 7.96 (1H, br)

(工程B) : N-メチル- (R) - [5 - [2 - [2 - (2, 3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程Aで取得した化合物 (234 mg) をエタノール (15 ml) に溶かしこれに10%パラジウムカーボン粉末 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。反応液を濾過し濾液の溶媒を減圧下に留去した。残渣をTHF (13 ml) に溶かしこれにテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドの1mol/THF溶



液 (2.64 ml) 及び酢酸 (0.15 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で4回、飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残渣をTHFに溶かしこれに0.5Nエタノール性塩酸を加え攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にクロロホルムを加えた。生成した沈殿を濾過後乾燥して標記化合物 (102 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.10 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.00~3.50 (4H, m), 4.18~4.25 (2H, m), 4.88~4.95 (1H, m), 6.15 (1H, br), 6.60~6.68 (1H, m), 6.78~6.90 (2H, m), 7.01~7.04 (1H, m), 7.21~7.24 (1H, m), 7.43~7.67 (1H, m), 7.68~7.70 (1H, m), 10.48 (1H, s)

FAB-MS、 $m/z = 434$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

### [実施例13]

(R)-N-[3-[2-[2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

(工程A) : 6-ヒドロキシ-3-メチル-2-フェニル-1H-インドールの合成  
文献 (テトラヘドロン (Tetrahedron)、41巻、1985年、4615頁) に記載の方法に従い合成した6-メトキシ-3-メチル-2-フェニル-1H-インドール (5.00 g) とピリジン塩酸塩 (11.56 g) を180℃で1時間40分間攪拌した。反応混合物を放冷後、酢酸エチルと水を加え分液した。有機層を0.5規定塩酸水、飽和食塩水の順に洗浄し乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標記化合物 (4.50 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.36 (3H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.73 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.25~7.32 (2H, m), 7.46 (2H, t,  $J=7.7$ ), 7.58~7.64 (2H, m), 8.95 (1H, s), 10.74 (1H, br)

(工程B) : 6-[2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノエトキシ]-3-

## メチル-2-フェニル-1H-インドールの合成

上記工程Aで取得した化合物(2.0 g)をN,N-ジメチルアセトアミド(25 ml)に溶かし、これに特開平9-249623に記載の方法に従って合成したN-ベンジルオキシカルボニル-2-ブロモエチルアミン(2.95 g)及び炭酸カリウム(2.47 g)を加え、70℃で15.5時間攪拌した。反応液に水を加えエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=99/1)で精製し標記化合物(2.0 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.38 (3H, s), 3.41 (2H, m), 4.01 (2H, t,  $J=5.5$ ), 5.05 (2H, s), 6.67 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.84 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.28~7.52 (9H, m), 7.61~7.65 (2H, m), 10.97 (1H, br)  
(工程C) : 6-(2-アミノエトキシ)-3-メチル-2-フェニル-1H-インドールの合成

上記工程Bで取得した化合物(2.0 g)を30%臭化水素酸酢酸溶液(25 ml)に溶かし室温で3時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し5N水酸化ナトリウム水溶液で中和した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後乾燥し減圧下に溶媒を留去し標記化合物(1.06 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.39 (3H, s), 3.25 (2H, m), 4.18 (2H, t,  $J=5.5$ ), 6.75 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.91 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.25~7.68 (6H, m), 8.05 (2H, br), 11.05 (1H, br)

(工程D) : (R)-N-[3-[2-[2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-トリエチルシリルオキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミドの合成

上記工程Cで取得した化合物(400 mg)をN,N-ジメチルアセトアミド(5 ml)に溶かし、これに(R)-N-[3-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル)フェニル]メタンスルホンアミド(752 mg)及びジイソプロピルエチルアミン(640 mg)を加え、70℃で20時間攪拌した。反応液を水で希釈し

酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝9／1～95／5）で精製し標記化合物（110mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.47～0.56 (6H, m), 0.85 (9H, t,  $J=8.2$ ), 2.38 (3H, s), 2.65～2.79 (2H, m), 2.86～2.98 (2H, m), 2.94 (3H, s), 4.00～4.06 (2H, m), 4.76～4.80 (1H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.83 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.03～7.15 (2H, m), 7.25～7.35 (4H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.5$ ), 7.49 (2H, t,  $J=7.7$ ), 7.60～7.64 (2H, m), 9.74 (1H, br), 10.95 (1H, br)

(工程E) : (R)-N-[3-[2-[2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程Dで取得した化合物（110mg）をTHF（1ml）に溶かし、これにテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド（1MTHF溶液, 370 $\mu$ l）及び酢酸（21 $\mu$ l）を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をPTLC（クロロホルム／メタノール＝4／1）で精製した。得られた粗精製物をエーテルに溶かしこれに0.5Nエタノール性塩酸を加え攪拌した。精製した沈殿を濾過し乾燥して標記化合物（33.9mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.39 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.02～3.16 (2H, m), 3.22～3.34 (2H, m), 4.30～4.36 (2H, m), 4.96～5.04 (1H, m), 6.25 (1H, br), 6.75 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.91 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.11～7.18 (2H, m), 7.30～7.53 (6H, m), 7.61～7.67 (2H, m), 8.90 (1H, br), 9.09 (1H, br), 9.85 (1H, s), 11.06 (1H, br)

[実施例14]

(R)-N-[3-[2-[2-(2,3-ジフェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

(工程A): 6-(2-アミノエトキシ)-2,3-ジフェニル-1H-インドールの合成

文献(ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティ(J. Chem. Soc.), 1957年, 5097頁)に記載の方法に従って合成した6-ヒドロキシ-2,3-ジフェニル-1H-インドール(2.50g)をN,N-ジメチルアセトアミド(20ml)に溶かし、これにWO9725311に記載の方法に従って合成したN-ベンジルオキシカルボニル-2-ブロモエチルアミン(2.93g)及び炭酸カリウム(2.42g)を加え、70℃で14.5時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1~1/1)で2回精製して、褐色アモルファス状化合物(900mg)を得た。これを30%臭化水素酸酢酸溶液(10ml)に溶かし、室温で1時間攪拌した。反応液にエーテル(100ml)を加え、生成した沈殿を濾過した。濾取した化合物を酢酸エチルに溶かしたものを飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し乾燥後、溶媒を減圧下に留去して標記化合物(630mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.99 (2H, br), 2.92 (2H, t,  $J=5.8$ ), 3.96 (2H, t,  $J=5.8$ ), 6.72 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.92 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.24~7.43 (11H, m), 11.36 (1H, br)

(工程B): (R)-N-[3-[2-[2-(2,3-ジフェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-トリエチルシリルオキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミドの合成

上記工程Aで取得した化合物(328mg)をN,N-ジメチルアセトアミド(3.5ml)に溶かし、これにWO9725311に記載の方法に準じて合成した(R)-N-[3-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル)フェニル]メタンスルホンアミド(592mg)及びジイソプロピルエチルアミン(504mg)を加

え、70℃で14.5時間撹拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／0～99／1）で精製し標記化合物（257.8mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.47～0.56 (6H, m), 0.85 (9H, t,  $J=7.7$ ), 2.66～2.81 (2H, m), 2.86～2.98 (2H, m), 2.94 (3H, s), 4.02～4.10 (2H, m), 4.76～4.81 (1H, m), 6.69 (1H, dd,  $J=1.9, 7.9$ ), 6.91 (1H, d,  $J=1.9$ ), 7.10 (2H, dd,  $J=1.9, 7.9$ ), 7.24～7.44 (14H, m), 9.70 (1H, br), 11.35 (1H, br)

(工程C) : (R)-N-[3-[2-[2-(2,3-ジフェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程Bで取得した化合物（218mg）をTHF（2ml）に溶かし、これにテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド（1MTHF溶液、665 $\mu$ l）及び酢酸（38 $\mu$ l）を加え、室温で105分間撹拌した。反応液をPTLC（Preparative TLC, Merck社製）（クロロホルム／10%濃アンモニア水含有メタノール＝5／1）で精製した。得られた粗精製物をエーテルに溶かしこれに0.1Nエタノール性塩酸（3.0ml）を加え撹拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣にエーテルを加え撹拌した。生成した沈殿を濾過し乾燥して標記化合物（125mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.00 (3H, s), 3.04～3.54 (4H, m), 4.32～4.38 (2H, m), 4.99～5.06 (1H, m), 6.27 (1H, br), 6.79 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 7.00 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.12～7.18 (2H, m), 7.26～7.46 (13H, m), 8.97 (1H, br), 9.20 (1H, br), 9.86 (1H, s), 11.49 (1H, br)

[実施例15]

(R) -N- [3- [2- [2- (2-*t*-ブチル-3-メチル-1*H*-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

(工程A) : 2-*t*-ブチル-6-メトキシ-3-メチル-1*H*-インドールの合成

文献 (J.H.Tidwellら、J. Am. Chem. Soc., 116, pp11797-11810, 1994) に記載の方法に従って合成した2-ブromo-5-メトキシアニリン (1.01 g)、2, 2-ジメチル-3-ペンチン (480 mg、Chemsampco社製)、酢酸パラジウム (28.1 mg)、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムクロリド (1.39 g、東京化成社製)、炭酸カリウム (3.45 g) およびトリフェニルホスフィン (65.6 mg) をN, N-ジメチルアセトアミド (50 ml) に溶かし100℃で20時間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水で洗浄し、乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で2回精製し標記化合物 (202 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.38 (9H, s), 2.27 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.57 (1J, dd, J=2.2, 8.5), 6.78 (1H, d, J=2.2), 7.23 (1H, d, J=8.5), 10.19 (1H, br)

(工程B) : 2-*t*-ブチル-6-ヒドロキシ-3-メチル-1*H*-インドールの合成

上記工程Aで取得した化合物 (200 mg) を脱水塩化メチレン (5 ml) に溶解しアルゴン雰囲気下に0℃で攪拌した。これに1*N*三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 (5 ml) を滴下し徐々に室温に戻しながら2時間攪拌した。反応液を氷冷し、激しく攪拌しながら水 (10 ml) を滴下した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~4/1) により精製し標記化合物 (170 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.43 (9H, s), 2.35 (3H, s), 4.62 (1H, br), 6.63 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.75 (1H, d, J=2.2), 7.31 (1H, d, J=8.5), 7.67 (1

H, b r)

(工程C) : (R) - 2 - [N' - ベンジル - N' - [2 - (2 - t - ブチル - 3 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - [3 - (N - ベンジル - N - メチルスルホニルアミノ) フェニル] エタノールの合成

WO 0104092 に記載の方法に従って合成した (R) - 2 - [N' - ベンジル - N' - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - [3 - (N - ベンジル - N - メチルスルホニルアミノ) フェニル] エタノール (173 mg) とトリフェニルホスフィン (103 mg) を脱水塩化メチレン (5 ml) に溶かし -20°C で攪拌した。これに N - プロモスクシンイミド (69.9 mg) を一度に加え、10 分間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 3/1) で精製し (R) - 2 - [N' - ベンジル - N' - (2 - プロモエチル) アミノ] - 1 - [3 - (N - ベンジル - N - メチルスルホニルアミノ) フェニル] エタノールを得た。直ちにこれをアセトニトリル (2.5 ml) に溶かし、これに上記工程 B で取得した化合物 (79.8 mg) および 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (392  $\mu$ l) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 2/1) で精製し標記化合物 (132.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.43 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.55 ~ 2.84 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.90 ~ 3.14 (2H, m), 3.67 (1H, d,  $J=13.5$ ), 3.93 (1H, d,  $J=13.5$ ), 4.06 (2H, t,  $J=6.0$ ), 4.65 (1H, dd,  $J=3.3, 10.1$ ), 4.77 (2H, s), 6.75 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.82 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.07 ~ 7.37 (15H, m), 7.87 (1H, b r)

(工程D) : (R) - N - [3 - [2 - [2 - (2 - t - ブチル - 3 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程 C で取得した化合物 (100 mg) を THF (1 ml) とメタノール (1 ml) の混合溶媒に溶かし、これに 20% 水酸化パラジウムカーボン粉末 (50% 含

水品、40 mg)を加えた。系内を水素置換し室温で20時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に溶媒を留去した。残渣に0.1Nエタノール性塩酸(16 ml)を加え、室温で10分攪拌後に溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え、析出した結晶を濾過し乾燥することで標記化合物(76.6 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.39 (9H, s), 2.28 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.00~3.30 (2H, m), 3.40~3.50 (2H, m), 4.25~4.29 (2H, m), 4.98~5.11 (1H, m), 6.20 (1H, br), 6.66 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.84 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.11~7.18 (2H, m); 7.26~7.38 (3H, m), 8.91 (1H, br), 9.15 (1H, br), 9.85 (1H, br), 10.29 (1H, br)

#### [実施例16]

(R)-N-[3-[2-[2-(2-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

(工程A) : 3-ブロモ-2-メトキシカルボニル-6-メトキシ-1H-インドールの合成

2-メトキシカルボニル-6-メトキシ-1H-インドール(1.00 g、アルドリッチ社製)をアルゴン雰囲気下、DMF(51.2 ml)に溶かし0℃で攪拌した。これにN-ブロモスクシンイミド(1.02 g)のDMF(21.7 ml)溶液を30分間かけて滴下した。反応液を0℃に保ち2.5時間攪拌した。反応液を氷水に空け攪拌した。これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~3/1)で精製し標記化合物(760 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.86 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.79 (1H, d,  $J=2.2$ ), 6.89 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8.8$ ), 8.87 (1H, br)

(工程B) 2-メトキシカルボニル-6-メトキシ-3-フェニル-1H-インドール



## ルの合成

上記工程Aで取得した化合物(700mg)をトルエン(10ml)に溶かし、これにフェニルホウ酸(1.43g、アルドリッチ社製)、炭酸カリウム(649mg)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(271.3mg、ナカライ社製)を加え5時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し30%過酸化水素水(5ml)を加えた水(100ml)で分液した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~2/1)で精製し標記化合物(560mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.81 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.85 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.35~7.57 (6H, m), 8.82 (1H, br)

## (工程C) : 2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-3-フェニル-1H-インドールの合成

上記工程Bで取得した化合物(560mg)を脱水THF(20ml)に溶かし、これに水素化リチウムアルミニウム(151mg)を加え、40℃で90分間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧下に溶媒を留去して標記化合物の粗精製物(1.40g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.90 (1H, t,  $J=5.8$ ), 3.86 (3H, s), 4.88 (2H, d,  $J=5.8$ ), 6.81 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.87 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.29~7.36 (1H, m), 7.42~7.48 (4H, m), 7.58 (1H, d,  $J=8.5$ ), 8.40 (1H, br)

## (工程D) : 2-メチル-6-メトキシ-3-フェニル-1H-インドールの合成

上記工程Cで取得した化合物(253.3mg)を脱水ジオキサン(12ml)に溶かし、これに水素化リチウムアルミニウム(379mg)を加え、100℃で47時間攪拌した。反応液を放冷し氷水中にゆっくり滴下した。5N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後に乾

燥し減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～1／1）で精製し標記化合物（146mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.48 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.85 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.26～7.32 (1H, m), 7.42～7.55 (5H, m), 7.81 (1H, br)

(工程E) : 6-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-1H-インドールの合成

上記工程Dで取得した化合物（146mg）をアルゴン雰囲気下、脱水塩化メチレン（5ml）に溶かし0℃で攪拌した。これに三臭化ホウ素の1M塩化メチレン溶液（2ml）を加え、徐々に室温に戻しながら3.5時間攪拌した。反応液を氷冷し水（20ml）をゆっくり滴下した。酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～3／1）で精製し標記化合物（116mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.46 (3H, s), 4.77 (1H, br), 6.66 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.79 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.24～7.32 (1H, m), 7.41～7.51 (5H, m), 7.81 (1H, br)

(工程F) : (R)-2-[N'-ベンジル-N'-(2-(2-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチル)アミノ]-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノールの合成

WO0104092に記載の方法に従って合成した(R)-2-[N'-ベンジル-N'-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール（273mg）とトリフェニルホスフィン（162mg）をアルゴン雰囲気下脱水塩化メチレン（8ml）に溶かし-20℃で攪拌した。これにN-ブロモスクシンイミド（110mg）を一度に加え、10分間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～3／1）で精製し(R)-2-[N'-ベンジル-N'-(2-ブロモエチル)アミノ]-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノールを得た。直ちにこれをアセトニトリル（4ml）に溶かし、これに上

記工程Eで取得した化合物(116mg)および1N水酸化ナトリウム水溶液(521 $\mu$ l)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1)で精製し標記化合物(243mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.44 (3H, s), 2.55~2.63 (1H, m), 2.77~2.83 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.91~2.99 (1H, m), 3.04~3.12 (1H, m), 3.67 (1H, d,  $J=13.7$ ), 3.93 (1H, d,  $J=13.7$ ), 4.06 (2H, d,  $J=6.3$ ), 4.65 (1H, dd,  $J=3.3, 9.9$ ), 4.77 (2H, s), 6.77 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.85 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.08~7.12 (1H, m), 7.16~7.34 (15H, m), 7.41~7.54 (4H, m), 8.10 (1H, br)

(工程G) : (R)-N-[3-[2-[2-(2-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程Fで取得した化合物(135mg)をTHF(2ml)とメタノール(2ml)の混合溶媒に溶かし、これに20%水酸化パラジウムカーボン粉末(50%含水品、67.5mg)を加えた。系内を水素置換し室温で19時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に溶媒を留去した。残渣に0.1Nエタノール性塩酸(20.4ml)を加え、室温で10分間攪拌後に溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え、析出した結晶を濾過し乾燥することで標記化合物(69.1mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.44 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.00~3.48 (4H, m), 4.27~4.34 (2H, m), 4.95~5.02 (1H, m), 6.26 (1H, br), 6.74 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.91 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.12~7.17 (2H, m), 7.23~7.47 (7H, m), 8.88 (1H, br), 9.03 (1H, br), 9.85 (1H, br), 11.06 (1H, br)

[実施例17]

(R)-N-[5-[2-[2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

(工程A) : (R)-N-[5-[2-[2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-トリエチルシリルオキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミドの合成

実施例13工程Cで取得した化合物(266mg)をアセトニトリル(5ml)に溶かし、これにWO9725311に記載の方法に準じて合成した(R)-N-[5-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル)-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド(490mg)及びジイソプロピルエチルアミン(646mg)を加え、80℃で16.5時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=99/1)で精製し標記化合物(99mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.52~0.60 (6H, m), 0.89 (9H, t,  $J=7.9$ ), 2.43 (3H, s), 2.75~2.91 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.01 (2H, t,  $J=5.2$ ), 4.10 (2H, t,  $J=5.2$ ), 4.83 (1H, m), 6.77 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.86 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 7.29~7.38 (2H, m), 7.43~7.58 (5H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.2$ ), 8.05 (1H, br)

(工程B) : (R)-N-[5-[2-[2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程Aで取得した化合物(99mg)を実施例13工程Eと同様の操作を行い標記化合物(50mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.39 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.04~3.52 (4H, m), 4.29~4.36 (2H, m), 5.00~5.08 (1H, m), 6.36 (1H, m), 6.75 (1H, dd,  $J=$

2. 2, 8. 5), 6. 91 (1H, d, J=2. 2), 7. 28~7. 36 (2H, m), 7. 43~7. 65 (7H, m), 8. 96 (1H, br), 9. 03 (1H, br), 9. 55 (1H, s), 11. 05 (1H, s)

〔実施例18〕

(R)-N-[3-[2-[2-(2, 3-ジメチルベンゾフラン-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

(工程A): 6-[2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノエトキシ]-2, 3-ジメチルベンゾフランの合成

文献(ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (J. Heterocyclic Chem) 36巻、1999年、509頁)に記載の方法に従い合成した6-ヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゾフラン(324mg)とWO9725311に記載の方法に従って合成したN-ベンジルオキシカルボニル-2-プロモエチルアミン(516mg)及び炭酸カリウム(691mg)から実施例13工程Bと同様に反応を行い標記化合物(398mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2. 10 (3H, s), 2. 33 (3H, s), 3. 59 (2H, quartet, J=5. 2), 4. 03 (2H, t, J=4. 9), 5. 10 (2H, s), 5. 29 (1H, br), 6. 78 (1H, dd, J=2. 2, 8. 2), 6. 88 (1H, d, J=2. 2), 7. 23 (1H, d, J=8. 2), 7. 24~7. 36 (5H, m)

(工程B): 6-(2-アミノエトキシ)-2, 3-ジメチルベンゾフラン臭化水素酸塩の合成

上記工程Aで取得した化合物(393mg)を30%臭化水素酸酢酸溶液(5ml)に溶かし室温で2. 5時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、生じた沈殿を濾過した。沈殿をエーテルで洗浄後乾燥し標記化合物(255mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 2. 10 (3H, s), 2. 33 (3H, s), 3. 20~3. 30 (2H, m), 4. 17 (2H, t, J=4. 9), 6. 89 (1H, dd, J=2. 2, 8. 5), 7. 13 (1H, d, J=2. 2),

7. 37 (1H, d, J=8. 5), 7. 97 (3H, br)

(工程C) : (R) -N- [3- [2- [2- (2, 3-ジメチルベンゾフラン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-トリエチルシリルオキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミドの合成

上記工程Bで取得した化合物 (143 mg) とWO9725311に記載の方法に準じて合成した (R) -N- [3- (2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル) フェニル] メタンスルホンアミド (227 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (323 mg) から実施例13工程Dと同様に反応を行い標記化合物 (38. 9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0. 50~0. 61 (6H, m), 0. 88 (9H, t, J=7. 9), 2. 11 (3H, s), 2. 34 (3H, s), 2. 74~3. 06 (4H, m), 2. 96 (3H, s), 4. 08 (2H, t, J=5. 2), 4. 81~4. 86 (1H, m), 6. 79 (1H, dd, J=2. 2, 8. 5), 6. 90 (1H, d, J=2. 2), 7. 13~7. 34 (5H, m)

(工程D) : (R) -N- [3- [2- [2- (2, 3-ジメチルベンゾフラン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程Cで取得した化合物 (38. 9 mg) から実施例13工程Eと同様に反応を行い標記化合物 (14. 8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2. 10 (3H, s), 2. 34 (3H, s), 3. 00 (3H, s), 3. 00~3. 46 (4H, m), 4. 28~4. 34 (2H, m), 4. 92~4. 99 (1H, m), 6. 20~6. 24 (1H, m), 6. 89 (1H, dd, J=2. 2, 8. 5), 7. 11~7. 17 (3H, m), 7. 29~7. 39 (3H, m), 8. 87 (2H, br), 9. 84 (1H, s)

[実施例19]

(R) -N- [3- [2- [2- (2, 3-ジメチルベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド塩

## 酸塩の合成

(工程A) : 6-[2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノエトキシ] -2, 3-ジメチルベンゾチオフェンの合成

文献(ホスホラス、サルファ アンド シリコン (Phosphorus, Sulphur and Silicon) 153-154巻、1999年、397頁)に記載の方法に従い合成した6-ヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゾチオフェン(356mg)とWO9725311に記載の方法に従って合成したN-ベンジルオキシカルボニル-2-プロモエチルアミン(516mg)及び炭酸カリウム(691mg)から実施例13工程Bと同様に反応を行い標記化合物(356mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.25 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.62 (2H, quartet,  $J=5.2$ ), 4.07 (2H, t,  $J=4.9$ ), 5.11 (2H, s), 5.26 (1H, br), 6.93 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 7.20 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.28~7.38 (5H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.5$ )

(工程B) : 6-(2-アミノエトキシ) -2, 3-ジメチルベンゾチオフェン臭化水素酸塩の合成

上記工程Aで取得した化合物(356mg)から実施例18工程Bと同様に反応を行い標記化合物(237mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.23 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.20~3.30 (2H, m), 4.21 (2H, t,  $J=4.9$ ); 7.03 (1H, dd,  $J=2.5, 8.8$ ), 7.50 (1H, d,  $J=2.5$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.8$ ), 7.97 (3H, br)

(工程C) : (R) -N-[3-[2-[2-(2, 3-ジメチルベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチルアミノ]-1-トリエチルシリルオキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミドの合成

上記工程Bで取得した化合物(151mg)とWO9725311に記載の方法に準じて合成した(R) -N-[3-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル) フェニル] メタンスルホンアミド(227mg)及びジイソプロピルエチルアミン(323mg)から実施例13工程Dと同様に反応を行い標記化合物(41.6mg)

g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.50~0.59 (6H, m), 0.88 (9H, t,  $J=7.7$ ), 2.25 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.74~3.05 (4H, m), 3.01 (3H, s), 4.10 (2H, t,  $J=5.2$ ), 4.81~4.85 (1H, m), 6.92 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 7.13~7.34 (5H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.5$ )

(工程D) : (R)-N-[3-[2-[2-(2,3-ジメチルベンゾチオフェン-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程Cで取得した化合物(41.6mg)から実施例13工程Eと同様に反応を行い標記化合物(15.6mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.24 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.96~3.48 (4H, m), 3.00 (3H, s), 4.32~4.38 (2H, m), 4.92~5.00 (1H, m), 6.21~6.26 (1H, m), 7.03 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 7.11~7.17 (2H, m), 7.29~7.31 (1H, m), 7.35 (1H, t,  $J=7.7$ ), 7.51 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.8$ ), 8.90 (2H, br), 9.84 (1H, br)

また、WO9725311およびWO0104092に記載の中間体を用い、本明細書に記載の操作を行うことにより、表2に示す他の本発明化合物も製造することができる。



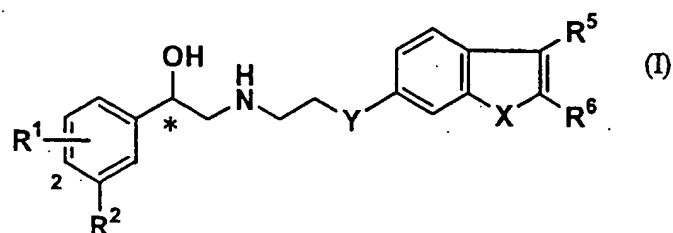


表2

実施例番号	$R^1$	$R^2$	Y	X	$R^5$	$R^6$
20	Cl	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>3</sub>	Ph
21	Cl	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>3</sub>	tBu
22	Cl	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	Ph	CH <sub>3</sub>
23	Cl	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
24	Cl	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
25	F	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
26	F	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>3</sub>	Ph
27	F	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	Ph	CH <sub>3</sub>
28	F	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
29	F	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
30	OH	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>3</sub>	Ph
31	OH	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	0	NH	Ph	CH <sub>3</sub>
32	OH	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	0	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
33	OH	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	0	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
34	H	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>3</sub>	4-OMe-Ph
35	H	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>3</sub>	3-OMe-Ph
36	H	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-OMe-Ph
37	H	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>3</sub>	4-OH-Ph
38	H	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>3</sub>	3-OH-Ph
39	H	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-OH-Ph

## 〔試験例1〕

ヒト $\beta$ 3作動活性

ヒト $\beta$ 3作動活性は、ヒト $\beta$ 3遺伝子をp cDNA3 (in vitro gen) に挿入したものをトランスフェクトしたCHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞を用いて行った。ヒト $\beta$ 3遺伝子は、まず $\beta$ 3のプライマー (Kriefら、J. Clin. Invest. vol. 91, p 344-349 (1993)) でヒト脂肪組織cDNA (クローンテック社製) を用いPCRによりヒト $\beta$ 3断片を得、これをプローブとしてヒトゲノミックライブラリー (クローンテック社製) より全長のヒト $\beta$ 3遺伝子を得た。この細胞を10%ウシ胎児血清、400  $\mu$ g/ml ジェネチシン (GibcoBRL)、100 U/ml ペニシリン、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシンを含むハムF-12培地で培養した。この細胞を6穴プレートに $5 \times 10^5$  入れ、24時間培養後、無血清のハムF-12培地で2時間放置した。化合物を最初DMSOで溶かした後、1mMイソブチルメチルキサンチン、1mMアスコルビン酸を含むハムF-12で $10^{-6}$  Mに希釈し、細胞に加えた。30分培養後、培地を抜き取り、1N NaOHを0.5ml加え、20分放置した。1N 酢酸を0.5ml加え、攪拌後遠心をし、cAMPEIAキット (ケイマン社製) でcAMPの定量を行った。実施例のうち5化合物については、表1にイソプロテレノールに対する相対活性 (%) を示した。イソプロテレノールは、RBI (Research Biochemicals International) 社より購入した。表3の結果より、これらの化合物にヒト $\beta$ 3活性があることがわかった。

## 〔試験例2〕

## 心臓に対する作用

体重180~250 gの雄性モルモットから心臓を摘出し、右心房標本を作製し、5%CO<sub>2</sub> / 95%O<sub>2</sub> 混合ガスで通気したクレブス液の入った器官浴槽にセットした。自動能は、ポリグラフ (日本光電 MR-6000) に接続した等尺性トランスジューサー (日本光電 TB-611T) を用いて測定した。実施例の化合物は、 $10^{-6}$  Mで右心房標本の自動能に影響を与えなかった。従って、これらの化合物は、選択的であり、心拍数を上昇させることが極めて少なく、副作用が少ないことが期待

された。

〔試験例3〕

ヒト $\beta$ 3を発現するトランスジェニックマウスでの薬理効果

$\beta$ 3は、種特異性があり (Strosbergら、Trends Pharmacol. Sci., vol.17, pp373-381, 1996。Strosbergら、Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., vol.37, pp421-450, 1997)、正常マウスやラットを使って薬理試験を行うよりヒト $\beta$ 3を発現するトランスジェニックマウスでの薬理試験を行う方がより効率的である。Itoらは、マウス $\beta$ 3をノックアウトしたマウスにヒト $\beta$ 3遺伝子を導入し、褐色脂肪にヒト $\beta$ 3が発現するリプレースメントマウスを作製した (Itoら Diabetes, Vol.47, pp1464-1471, 1998)。本発明の化合物は、トランスジェニックマウスを使って、以下の手順に従って、抗肥満作用、抗糖尿病作用について試験することができる。

試験管内で脂肪分解作用を調べる場合は、Rodbellの方法 (J. Biol. Chem., vol.239, pp375-380, 1964) に従って、このトランスジェニックマウスより副睾丸白色脂肪組織などを採取し、4%ウシ血清アルブミンを含むクレブスーリンガー緩衝液を用いて、細胞濃度を $2 \times 10^5$  細胞/mlにし、エッペンドルフチューブに $300 \mu\text{l}$ ずつ分注する。このチューブに化合物を溶かした培地を $300 \mu\text{l}$ ずつ加え、震とうしながら $37^\circ\text{C}$ で1時間保温する。氷冷により刺激を停止し、遠心後、脂肪細胞ををアスピレーターで除去し、遊離グリセロールをF-キットグリセロール (ベーリンガー・マンハイム) で定量する。

血糖低下作用は、4時間絶食したトランスジェニックマウスに 10%ヒドロキシプロピルー $\beta$ -サイクロデキストリン (アルドリッチ) に溶解した被験化合物を、体重10g当たり0.1mlの用量で経口投与する。0分、30分、1時間、2時間後に眼底静脈叢より採血する。

糖負荷試験の場合は、一晩絶食したトランスジェニックマウスにグルコース (和光純薬社製)  $1.5 \text{ g/kg}$ を腹腔内投与し、10%ヒドロキシプロピルー $\beta$ -サイクロデキストリン (アルドリッチ) に溶解した被験化合物を、体重10g当たり0.1mlの用量で経口投与する。0分、30分、60分、1時間、2時間後に眼底静脈叢より採血する。血糖値は、グルコーステストBテストワコー (和光純薬) を用いて該試料中の血

清グルコース濃度の測定をする。[血糖低下(%) = (A - B) / (A - C) × 100

但し、A : 糖負荷時のグルコース濃度、B : 薬物投与時のグルコース濃度、C : 正常時のグルコース濃度である。] インスリンは、インスリン測定キット (EIA、森永生科学研究所) を用い、マウスインスリンを標準として測定する。

脂肪分解作用は、4時間絶食したトランスジェニックマウスに10%ヒドロキシプロピルーβ-サイクロデキストリン (アルドリッチ) に溶解した被験化合物を、体重10g当たり0.1mlの用量で経口投与する。0分、30分、1時間、2時間後に眼底静脈叢より採血する。上記試料から得た血清につき、NEFA HAテストワコー (和光純薬社製) を用いて、該試料中の遊離脂肪酸量を測定する。

熱産生は、Largisら (Drug Development Research, vol. 32, pp69-76, 1994) の方法に従い、OXYMAXシステム (コロバス社) を用いて測定する。この装置は、酸素消費量および二酸化炭素生成量からカロリー計算により、熱産生量を求めるものである。薬物投与後、120分間 (15ポイント) 測定し、後ろの90分 (10ポイント) の平均値を体重で換算して熱産生の値とする。連投試験を行う場合は、1日1回、1日2回等を選択できる。投与期間も1週間、2週間またはそれ以上を選択できる。連投試験においては、Largisら (Drug Development Research, vol. 32, pp69-76, 1994) のように体重、血糖値、インスリン値を経時的に追うことも可能であるし、投与終了後、解剖して脂肪重量を測定し、また切片を作製して、顕微鏡観察をすることもできる。また、Nagaseらの方法 (J. Clin. Invest., vol. 97, pp2898-2904, 1996) によりUCP-1の発現量を試験できる。

トランスジェニックマウスに本発明化合物を3-10mg/kgで経口投与し、熱産生を測定したところ実施例10化合物は、15%、実施例11化合物は、17%、実施例13化合物は、15%、コントロールに比べて熱産生が増加したことより、本発明化合物に熱産生増加作用があることがわかった。

#### [試験例4]

##### 毒性試験

実施例3、9、10の各化合物は6週齢の雄性d d yマウス (日本チャールスリバー社製) に100mg/kg経口投与し、8匹中全例に死亡例は認められず、他の化

化合物も同様であって、本発明の化合物が毒性の低いことが示された。

表 3

化合物	ED <sub>50</sub> (nM)	内活性* (%)
実施例 3 化合物	8.7	100
実施例 4 化合物	10	73
実施例 9 化合物	16	62
実施例 10 化合物	4.5	78
実施例 11 化合物	4.8	80
実施例 12 化合物	5.3	71
実施例 13 化合物	14	96
実施例 17 化合物	4.4	94

\*イソプロテレノールに対する相対活性 (%)

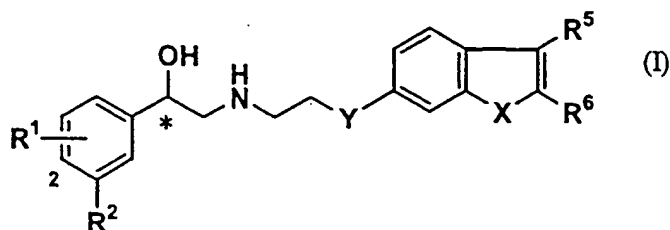
本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書に取り入れるものとする。

#### 産業上の利用可能性

本発明化合物は新規な化合物であり、かつヒト  $\beta 3$  アドレナリン受容体刺激活性が強い。よって、糖尿病薬、肥満薬、高脂血症薬、排尿障害等の  $\beta 3$  アドレナリン受容体関連疾患の治療および予防に用いられる医薬として有用である。

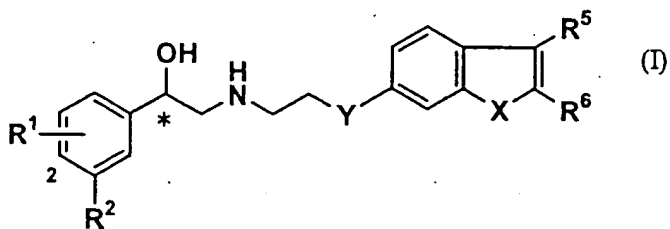
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



[式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基またはハロゲン原子を示し、 $R^2$ は $NHSO_2R^3$ または $SO_2NR^4R^{4'}$ を示す。ただし、 $R^3$ は炭素数1から6のアルキル基、ベンジル基、フェニル基または $NR^4R^{4'}$ を示し、 $R^4$ および $R^{4'}$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を示す。 $R^5$ と $R^6$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいベンジル基を示す。 $X$ は $NH$ 、硫黄原子、酸素原子またはメチレン基を示す。 $Y$ は酸素原子、 $NR^7$ 、硫黄原子、メチレン基または結合を示す。 $R^7$ は水素原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアシル基を意味する。 $*$ は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

## 2. 一般式 (I)



[式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基またはハロゲン原子を示し、 $R^2$ は $NHSO_2R^3$ または $SO_2NR^4R^{4'}$ を示す。ただし、 $R^3$ は炭素数1から6のアルキル基または $NR^4R^{4'}$ を示し、 $R^4$ および $R^{4'}$ は同一であっても異なってもよく、各々独立

に、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を示す。 $R^5$ と $R^6$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基またはフェニル基を示す。 $X$ はNH、硫黄原子、酸素原子またはメチレン基を示す。 $Y$ は酸素原子、 $NR^7$ 、硫黄原子、メチレン基または結合を示す。 $R^7$ は水素原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1～6のアシル基を意味する。 $*$ は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

3. 一般式(I)において、 $Y$ が酸素原子、 $NR^7$ または硫黄原子を示し、 $R^7$ は水素原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1～6のアシル基を意味する請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

4. 一般式(I)において、 $R^1$ の置換位置がアミノアルコール側鎖に対してパラ位(2位)である請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその塩。

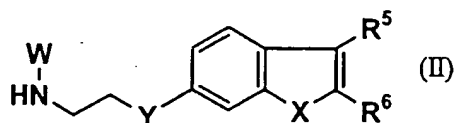
5. 一般式(I)において、 $Y$ が酸素原子または $NR^7$  ( $R^7$ は水素原子)である請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその塩。

6. 化合物が、

N-[3-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド、N-メチル-[5-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド、N-[5-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド、N-[5-[2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド、N-[3-[2-[2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド、N-メチル-[5-[2-[2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド、N-[5-[2-[2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド、N-[5-[2-[2-

(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-フルオロフェニル] メタンスルホンアミド、N-[3-[2-[2-(2-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド、N-メチル-[5-[2-[2-(2-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド、N-[5-[2-[2-(2-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド、N-[3-[2-[2-(2,3-ジメチルベンゾフラン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド、N-メチル-[5-[2-[2-(2,3-ジメチルベンゾフラン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド、N-[5-[2-[2-(2,3-ジメチルベンゾフラン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド、N-[3-[2-[2-(2,3-ジメチルベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド、N-メチル-[5-[2-[2-(2,3-ジメチルベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド、N-[5-[2-[2-(2,3-ジメチルベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミドからなる群より選ばれた化合物である請求項5に記載のラセミ化合物およびその光学異性体またはその塩。

#### 7. 一般式 (II)

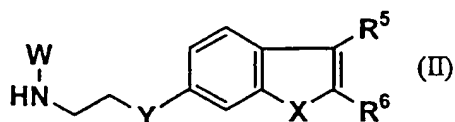


[式中、Wは水素原子またはアミノ基の保護基を示す。R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は同一であっても異



なっているとしてもよく、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基または置換基を有しているとしてもよいベンジル基を示す。ただし $R^5$ および $R^6$ が同時に水素原子となる場合を除く。XはNH、硫黄原子、酸素原子またはメチレン基を示す。Yは酸素原子、 $NR^7$ 、硫黄原子、メチレン基または結合を示す。 $R^7$ は水素原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアシル基を意味する。]で示される化合物またはその塩。

#### 8. 一般式 (II)



[式中、Wは水素原子またはアミノ基の保護基を示す。 $R^5$ と $R^6$ は同一であっても異なっているとしてもよく、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基または置換基を有しているとしてもよいベンジル基を示す。ただし $R^5$ および $R^6$ が同時に水素原子となる場合を除く。XはNH、硫黄原子、酸素原子またはメチレン基を示す。Yは酸素原子、 $NR^7$ または硫黄原子を示す。 $R^7$ は水素原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアシル基を意味する。]で示される化合物またはその塩。

#### 9. 化合物が、

2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルカルバミン酸ベンジルエステル、2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミン、N-ベンジル-N-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチル]アミン、2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルカルバミン酸ベンジルエステル、2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミン、N-ベンジル-N-[2-(3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチル]アミン、2-(2-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルカルバミン酸ベンジルエステル、2-(2-メチル-3-フェニル-1H-イ

ンドール-6-イルオキシ) エチルアミン、2-(2, 3-ジメチルベンゾフラン-6-イルオキシ) エチルカルバミン酸ベンジルエステル、2-(2, 3-ジメチルベンゾフラン-6-イルオキシ) エチルアミン、N-ベンジル-N-[2-(2, 3-ジメチルベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] アミン、2-(2, 3-ジメチルベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチルカルバミン酸ベンジルエステル、2-(2, 3-ジメチルベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチルアミン、N-ベンジル-N-[2-(2, 3-ジメチルベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] アミンからなる群より選ばれた化合物である請求項8に記載の化合物またはその塩。

10. 請求項1に記載の化合物またはその塩を有効成分とし、該有効成分と医薬上許容される担体とを含有する医薬組成物である医薬。

11. 医薬が糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患、うつ病または排尿障害のいずれかの治療または予防剤である請求項10に記載の医薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03575

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/08, 307/79, 333/54, A61K31/404, 343, 381, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/08, 307/79, 333/54, A61K31/404, 343, 381, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/25311, A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 17 July, 1997 (17.07.97), & JP, 9-249623, A & CA, 2242351, A & JP, 2000-239255, A & AU, 9711708, A & EP, 882707, A1 & CN, 1209119, A & NO, 9803197, A & US, 6037362, A	1-11
A	WO, 96/35670, A1 (Pfizer Inc.), 14 November, 1996 (14.11.96), & WO, 96/35671, A1 & CA, 2158910, A & CA, 2220399, A & EP, 824519, A1 & EP, 828712, A1 & JP, 11-504648, A & JP, 11-504649, A & CN, 1144801, A & NO, 9601887, A & AU, 9652185, A & BR, 9602209, A & US, 5977124, A & FI, 9704170, A & AU, 9947475, A	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not	understand the principle or theory underlying the invention
considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
"E" earlier document but published on or after the international filing	considered novel or cannot be considered to involve an inventive
date	step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
cited to establish the publication date of another citation or other	considered to involve an inventive step when the document is
special reason (as specified)	combined with one or more other such documents, such
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	combination being obvious to a person skilled in the art
means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later	
than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28 June, 2001 (28.06.01)	Date of mailing of the international search report 10 July, 2001 (10.07.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/08, 307/79, 333/54, A61K31/404, 343, 381, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/08, 307/79, 333/54, A61K31/404, 343, 381, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/25311, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KA ISHA), 17. 7月. 1997 (17. 07. 97) & JP, 9-249623, A&CA, 2242351, A& JP, 2000-239255, A&AU, 9711708, A& EP, 882707, A1&CN, 1209119, A& NO, 9803197, A&US, 6037362, A	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 06. 01

国際調査報告の発送日

10.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/35670, A1 (PFIZER INC.) , 14. 11月. 1996 (14. 11. 96) & WO, 96/35671, A1&CA, 2158910, A& CA, 2220399, A&EP, 824519, A1& EP, 828712, A1&JP, 11-504648, A& JP, 11-504649, A&CN, 1144801, A& NO, 9601887, A&AU, 9652185, A& BR, 9602209, A&US, 5977124, A& FI, 9704170, A&AU, 9947475, A	1-11

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**